



The growing problem of antimicrobial resistance

Le problème grandissant de l'antibiorésistance

Carlton Gyles

On April 7, 2011 the World Health Organisation (WHO) celebrated its birthday, designated World Health Day. The WHO theme for this year is antimicrobial resistance (AMR), focusing on the growing threat of a return to the pre-antibiotic era, when millions of lives were lost annually to infection by bacteria that could not be killed (1). In the European Union (EU) drug resistant infections are estimated to cause more than 25 000 deaths and generate health care costs of 1.5 billion euros annually (2). Since 2009, the EU has used European Antibiotic Awareness Day on November 18 each year to promote the prudent use of antimicrobial drugs. Canada became a part of this movement in 2010 and a transatlantic alliance with the United States has been established to jointly address the AMR problem.

We have probably become so used to these warnings that we shrug them off. The warnings began in earnest in 1969, when The Swann report on the use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine was issued (3). One of its recommendations was that the only antimicrobials that should be permitted as growth promotants in animals were those that were not depended on for therapy in humans or whose use was not likely to lead to resistance to antimicrobials that were important for treating humans. Antimicrobials such as tetracyclines, penicillin and tylosin were identified as agents that should no longer be used as growth promoting agents. This goal has long been achieved in Europe in which all growth promoting antimicrobials have been banned from animal feeds and all veterinary drugs require a prescription. However, the WHO now warns that the pace of development and spread of highly drug resistant bacterial pathogens has quickened at a time when the pipeline for developing new antimicrobials is practically empty and the prospects for new antimicrobial agents are poor (1).

The WHO is appropriately involved in increasing awareness and developing policies as this issue is truly a global one. This is illustrated by the recent emergence of gram-negative bacteria carrying the NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase-1) gene and its detection in Canada (3). These bacteria are mostly

Le 7 avril 2011, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a célébré son anniversaire, qui s'intitule «Journée mondiale de la Santé». Le thème de l'OMS de cette année est la résistance aux antimicrobiens et il se concentre sur la menace grandissante d'un retour à l'époque avant les antibiotiques, lorsque des millions de vie étaient perdues annuellement en raison d'infection par des bactéries qui ne pouvaient pas être tuées (1). Dans l'Union européenne (UE), on estime que les infections résistantes aux antibiotiques causent plus de 25 000 morts et entraînent des coûts de soins de santé totalisant 1,5 milliard d'euros annuellement (2). Depuis 2009, l'UE s'est servie de la Journée européenne d'information sur les antibiotiques, qui a lieu le 18 novembre de chaque année, afin de promouvoir l'utilisation prudente des antimicrobiens. Le Canada a adhéré au mouvement en 2010 et une alliance transatlantique avec les États-Unis s'est formée pour aborder conjointement le problème de la résistance aux antibiotiques.

Nous sommes probablement devenus si habitués à entendre ces avertissements que nous faisons la sourde oreille. Les mises en garde ont commencé pour de bon en 1969, lors de la publication du rapport Swann sur l'utilisation des antibiotiques dans l'élevage des animaux et la médecine vétérinaire (3). L'une des recommandations du rapport était que les seuls antimicrobiens devant être autorisés comme stimulateurs de croissance chez les animaux étaient ceux sur lesquels nous ne comptons pas pour la thérapie chez les humains ou dont l'usage n'entraînerait probablement pas la résistance aux antimicrobiens importants pour le traitement des humains. Des antimicrobiens comme la tétracycline, la pénicilline et la tylosine ont été identifiés comme des agents qui ne devraient pas être utilisés pour stimuler la croissance. Ce but a été atteint depuis longtemps en Europe où tous les antimicrobiens de stimulation de la croissance ont été interdits pour inclusion dans les aliments pour animaux et tous les médicaments vétérinaires exigent une ordonnance. Cependant, l'OMS avertit maintenant que le rythme du développement et de la propagation des

Use of this article is limited to a single copy for personal study. Anyone interested in obtaining reprints should contact the CVMA office (hbroughton@cvma-acmv.org) for additional copies or permission to use this material elsewhere.

L'usage du présent article se limite à un seul exemplaire pour étude personnelle. Les personnes intéressées à se procurer des réimpressions devraient communiquer avec le bureau de l'ACMV (hbroughton@cvma-acmv.org) pour obtenir des exemplaires additionnels ou la permission d'utiliser cet article ailleurs.

Escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* but include other *Enterobacteriaceae*. They possess a plasmid that confers resistance to all beta-lactam antibiotics (including carbapenems such as imipenem) except aztreonam and are also resistant to almost all other antibiotics. These bacteria appear to have originated in India and spread worldwide in a matter of months. Interestingly, the NDM-1 bacteria recently identified in 1 of 2 patients in Ontario were acquired locally (4).

The emergence of drug resistant bacterial populations is related to the use of antimicrobial agents for any reason. Elimination or reduction of underuse (associated with inadequate dose or duration), misuse (poor selection) and abuse (unnecessary use) can go a long way to extending the useful lives of these valuable drugs. The WHO article (1) notes "the massive routine use of antimicrobials, to promote growth and for prophylaxis, in the industrialized production of food" and that "in several parts of the world, more than 50% in tonnage of all antimicrobial production is used in food-producing animals." On World Health Day, the WHO issued a policy package that includes calling on countries to commit to a comprehensive funded national plan, to strengthen surveillance and laboratory capacity, to regulate and promote rational use of medicines, to enhance prevention and control of infections, and to support innovations and research and development.

Canada has been doing its part through the surveillance activities of the Public Health Agency of Canada and veterinary diagnostic laboratories, research, education, and promotion of awareness. The CVMA, representing Canada's veterinarians, has taken a leadership role primarily in the development of prudent use guidelines for various animal species. The CVMA has a prominent role to play in an upcoming national conference: "Antimicrobial stewardship in Canadian agriculture and veterinary medicine conference: How is Canada doing and what needs to be done?" that will take place in Toronto October 30 to November 2, 2011. Details about the conference are available on the Web site (www.antimicrobialcanada.com). A recent article in the medical journal *Lancet* notes that "we have watched too passively as the treasury of drugs that has served us well has been stripped of its value" (5). There is a need for veterinarians across the full spectrum of careers to intensify our efforts to be good stewards of these miracle drugs.

References

1. World Health Day 2011. Combat drug resistance: No action today means no cure tomorrow. Statement by WHO Director-General, Dr. Margaret Chan, 6 April 2011. Available from http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/index.html Last accessed June 7, 2011.
2. The bacterial challenge: Time to react. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf Last accessed June 7, 2011.
3. Swann MM, Baxter KL, Field HI, et al. Report of the Joint Committee on the use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Published by HMSO; London, 1969.
4. Kus JV, Tadros M, Simor A, et al. New Delhi metallo-ss-lactamase-1: Local acquisition in Ontario, Canada, and challenges in detection. *CMAJ* 2011 May 30. [Epub ahead of print]
5. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, et al. Society's failure to protect a precious resource: Antibiotics. Available from [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60401-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60401-7/fulltext) Published online on April 7, 2011. Last accessed June 11, 2011. ■

pathogènes hautement résistants aux médicaments s'est accéléré à un moment où la ligne de ravitaillement pour le développement de nouveaux antimicrobiens est pratiquement épuisée et où les perspectives de nouveaux agents antimicrobiens sont mauvaises (1).

L'OMS participe, comme il se doit, à l'accroissement de la sensibilisation et à l'élaboration de politiques vu que cet enjeu a vraisemblablement des répercussions mondiales. Ces travaux sont illustrés par l'émergence récente de la bactérie Gram négatif porteuse du gène NDM-1 (New Delhi métallobêta-lactamase-1) et sa détection au Canada (3). Ces bactéries sont surtout *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* mais incluent d'autres *Enterobacteriaceae*. Elles possèdent un plasmide qui confère la résistance à tous les antibiotiques bêta-lactamines (incluant les carbapenems comme imipenem) sauf l'aztréonam et elles sont aussi résistantes à presque tous les autres antibiotiques. Ces bactéries semblent provenir de l'Inde et se seraient propagées dans le monde dans l'espace de quelques mois. Fait intéressant, la bactérie NDM-1 récemment identifiée chez deux patients de l'Ontario aurait été acquise localement (4).

L'émergence d'une population bactérienne résistante aux médicaments est associée à l'utilisation d'agents antimicrobiens pour n'importe quelle raison. L'élimination ou la réduction de la sous-utilisation (associée à une dose ou à une durée inadéquate), d'une mauvaise utilisation (mauvais choix) et des abus (utilisation inutile) peuvent permettre des progrès importants au niveau de la prolongation de la durée de vie utile de ces précieux médicaments. L'article de l'OMS (1) signale «l'utilisation routinière massive des antimicrobiens pour promouvoir la croissance et pour la prophylaxie dans la production industrialisée d'aliments» et que «dans plusieurs régions du monde, plus de 50 % du tonnage de la production totale d'antimicrobiens est utilisée chez les animaux destinés à l'alimentation.» À l'occasion de la Journée mondiale de la Santé, l'OMS a publié un ensemble de politiques qui invite notamment les pays à s'engager à déployer un plan national complet assorti de financement afin de renforcer la surveillance et la capacité des laboratoires, de réglementer et de promouvoir l'utilisation rationnelle des médicaments, d'améliorer la prévention et le contrôle des infections et d'appuyer les innovations et la recherche et le développement.

Le Canada a fait sa part grâce à la surveillance de l'Agence de santé publique du Canada et des laboratoires de diagnostic vétérinaires ainsi que dans le cadre d'activités de recherche, d'éducation et de la sensibilisation. L'ACMV, qui représente les vétérinaires du Canada, a assumé un rôle de leadership principalement dans l'élaboration de lignes directrices sur l'administration judicieuse pour les diverses espèces d'animaux. L'ACMV a un rôle prépondérant à jouer lors de la prochaine conférence nationale : «Conférence sur l'intendance des antimicrobiens dans l'agriculture et la médecine vétérinaire au Canada : Situation au Canada et mesures à prendre?» qui se déroulera à Toronto du 30 octobre au 2 novembre 2011. Les détails de cette conférence sont disponibles sur le Web (www.antimicrobialcanada.com). Un article récent dans la revue médicale *Lancet* a signalé que : «nous avons observé de manière trop passive tandis que le trésor de médicaments qui nous a été

si utile a été dépouillé de sa valeur» (5). Les vétérinaires de tous les domaines de spécialisation doivent intensifier leurs efforts afin d'être de bons intendants de ces médicaments miracles.

Renvois

1. Journée mondiale de la Santé 2011. *Lutter contre la résistance aux antimicrobiens*. Déclaration du directeur général de l'OMS, D^r Margaret Chan, le 6 avril 2011. Disponible au http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/fr/index.html Dernière consultation le 7 juin 2011.
2. *The bacterial challenge: Time to react*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf Dernière consultation le 7 juin 2011.
3. SWANN, M.M., K.L. BAXTER, H.I. FIELD et al. *Report of the Joint Committee on the use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine*. Publié par HMSO, Londres, 1969.
4. KUS, J.V., M. TADROS, A. SIMOR et al. «New Delhi metallo- β -lactamase-1: Local acquisition in Ontario, Canada, and challenges in detection», *CMAJ*, 30 mai 2011. [Publication électronique avant l'impression]
5. CARLET, J., P. COLLIGNON, D. GOLDMANN et al. *Society's failure to protect a precious resource: Antibiotics*. Disponible au [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60401-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60401-7/fulltext) Publié en ligne le 7 avril 2011. Dernière visualisation le 11 juin 2011. ■